

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-193215

(43)Date of publication of application : 03.08.1989

(51)Int.Cl.

A61K 9/28

A61K 9/48

A61K 9/56

A61K 31/44

(21)Application number : 63-016286

(71)Applicant : EISAI CO LTD

(22)Date of filing : 27.01.1988

(72)Inventor : SAEKI YASUJI
KOYAMA NORITOSHI
KAWAHARA MASAHIRO
WATANABE SUMIO

(54) COATED COMPOSITION CONTAINING AGENT SUPPRESSING SECRETION OF ACID IN STOMACH

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the title stable composition not exhibiting effects in the presence of an acid or in low acid, but showing effects only in high acid, by coating granules or tablets containing an acidic and unstable agent suppressing secretion of acid in the stomach with an enteric film and a coating film soluble in the stomach in this order.

CONSTITUTION: Granules or tablets containing an acidic and unstable agent suppressing secretion of acid in the stomach [e.g., sodium salt of 2-[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl] methylsulfinyl-1H-benzimidazole]] are coated with an enteric film or a coating film soluble in the stomach. A material comprising a base such as hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, etc., may be cited as the enteric film and a base comprising polyvinylacetal diethylamino acetate as the coating film soluble in the stomach.

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平1-193215

⑬ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成1年(1989)8月3日

A 61 K 9/28
9/48
9/56
31/44

ACL

C-7417-4C
S-7417-4C
J-7417-4C

7375-4C 審査請求 未請求 請求項の数 5 (全5頁)

⑭ 発明の名称 被覆された胃酸分泌抑制剤含有組成物

⑮ 特 願 昭63-16286

⑯ 出 願 昭63(1988)1月27日

⑰ 発 明 者 佐 伯 保 治 茨城県新治郡桜村梅園 2-23-20
⑰ 発 明 者 小 山 典 利 茨城県北相馬郡守谷町久保ヶ丘 3-15-5
⑰ 発 明 者 河 原 政 裕 茨城県新治郡桜村下広岡 410-137
⑰ 発 明 者 渡 辺 純 男 愛知県丹羽郡扶桑町齊藤中由池 14-2
⑰ 出 願 人 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川 4丁目6番10号
⑰ 代 理 人 弁理士 古 谷 馨

明 細 書

1. 発明の名称

被覆された胃酸分泌抑制剤含有組成物

2. 特許請求の範囲

1. 酸性で不安定な胃酸分泌抑制剤を含有する顆粒又は錠剤が、腸溶皮膜及び胃溶皮膜によってこの順序で被覆されてなることを特徴とする被覆された胃酸分泌抑制剤含有組成物。
2. 組成物が錠剤、顆粒剤、又はカプセル剤である請求項1記載の被覆された胃酸分泌抑制剤含有組成物。
3. 腸溶皮膜がヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートフタレート、メチルメタクリレート・メタクリル酸共重合体、メチルアクリレート・メタクリル酸共重合体から選択される基剤からなるものである請求項1又は2記載の被覆された胃酸分泌抑制剤含有組成物。

4. 胃溶皮膜がポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ジメチルアミノエチルメタクリレート・メタクリレート共重合体から選択される基剤からなるものである請求項1～3のいずれか一項に記載の被覆された胃酸分泌抑制剤含有組成物。

5. 酸性で不安定な胃酸分泌抑制剤が、2-(4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジニル)-1H-ベンズイミダゾールナトリウム塩、又は5-メトキシ-2-(4-(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジニル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンズイミダゾールである請求項1～4のいずれか一項に記載の被覆された胃酸分泌抑制剤含有組成物。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は被覆された胃酸分泌抑制剤含有組成物に関する。詳しくは、酸性で不安定な胃酸分泌抑制剤を患者に投与した場合に、該患者の胃

内が高酸或いは無酸の状態のときには、該抑制剤が効果を発揮することなく、消化管を經由して排泄され、反対に該患者の胃内が高酸の状態のときにのみその目的効果を発揮するように製剤設計された胃酸分泌抑制剤含有組成物に関する。

(従来の技術及び発明が解決しようとする課題)

現在、多種類の抗潰瘍剤が治療に用いられているが、中でも最もよく使用されるものの一つは胃酸分泌を抑制することにより痛みを軽減すると共に潰瘍を治癒する種類の薬物である。特に、最近開発されつつある $H^+-K^+ATPase$ 阻害作用を有する一連の化合物は、胃酸分泌抑制作用が強力かつ持続的である。

ところが、作用持続時間の長い胃酸分泌抑制剤の使用にあたっては特別の注意が必要である。即ち、長期間にわたって患者の胃酸分泌が抑制され、胃内が無酸あるいは低酸状態におかれると、胃の主細胞が萎縮をおこしたり、胃壁の肥厚がおこる可能性がある。さらに胃内において

雑菌が繁殖したり、発癌物質が生成される恐れさえある。従って胃内は適度な間隔において高酸状態におくことが望ましい。このため、作用持続時間の長い胃酸分泌抑制剤を使用する場合には、胃内ゾンデを使用して胃酸状態を確認しながら服用する必要があるが、このようなことは患者に多大な苦痛を与えるので事実上不可能である。あるいは1回服用後、数日間休薬してもよいが、これでは胃内が高酸状態になっているかどうかの確認ができない上に患者にとっても不便である。それ故、作用持続時間の長い胃酸分泌抑制剤は胃内が高酸状態にあるときにその目的効果を発揮し、それ以外の場合は効果を発揮せずにそのまま排泄されてしまう製剤設計が必要になるのである。

他方、一般に胃内の酸性胃液は投与薬剤の化学的分解をもたらす。特に最近開発されつつある $H^+-K^+ATPase$ 阻害作用を有する胃酸分泌抑制剤は酸性条件下で分解するので、高酸状態での投与はその効果を著しく損なう結果となる。従

って酸性で不安定な胃酸分泌抑制剤の場合には、高酸状態に対する安定化のための特別の製剤設計が必要となる。

(課題を解決するための手段)

このような状態に鑑み、本発明者らは無酸、低酸状態の患者にはその効果を発現せず、高酸状態にのみ効果を発現し、かつ高酸時でも安定な胃酸分泌抑制剤を得るべく鋭意検討を重ねた結果、酸性で不安定な胃酸分泌抑制剤を腸溶被覆剤で被覆し、この腸溶被覆剤の上にさらに胃溶性の被覆剤を被覆することによりこの目的が達成されることを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、酸性で不安定な胃酸分泌抑制剤を含有する顆粒又は錠剤が、腸溶皮膜及び胃溶皮膜によってこの順序で被覆されてなることを特徴とする酸性状態でのみ作用を発揮する被覆された胃酸分泌抑制剤含有組成物に係わるものである。

本発明において、腸溶皮膜を形成する腸溶性被覆剤としては公知の腸溶性被覆剤が用いられ、

例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフクレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートフクレート、メチルメタクリレート・メタクリル酸共重合体、メチルアクリレート・メタクリル酸共重合体等が挙げられる。ヒドロキシプロピルメチルセルロースフクレートは、置換度の違いによってpH 5.0~5.5 以上で溶解する基剤が選べる(信越化学:HP-50、HP-55)。また、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートもpH 5.0~5.5 で溶解し、水を溶媒として使用できる基剤として市販されており(信越化学:AQOAT)、セルロースアセテートフクレートはpH 7以上で溶解する基剤として古くから知られている。更に、メチルメタクリレート・メタクリル酸共重合体、メチルアクリレート・メタクリル酸共重合体は、pH 5~7 以上で溶解する基剤として知られている(レーム社:オイドラギット-L, S)。本発明においては、これらの基剤から任意に選び或いは組み

合わせて腸溶性被覆剤として用いることができる。

本発明において、胃溶皮膜を形成する胃溶性被覆剤としても公知の胃溶性被覆剤が用いられる。例えば、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート（三共：AEA）やジメチルアミノエチルメタクリレート・メタクリレート共重合体（レーム社：オイドラギット-E）が、酸性領域でのみ溶解する被覆剤として知られており、本発明においては、これらの胃溶性被覆剤を任意に選び使用することができる。

本発明に用いられる酸性で不安定な胃酸分泌抑制剤としては、例えば強力な $H^+-K^+ATPase$ 阻害作用を有する 2-〔〔4-（3-メトキシプロポキシ）-3-メチルピリジン-2-イル）メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾールナトリウム塩、5-メトキシ-2-〔〔4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジニル）メチル〕スルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール等の化合物が挙げられるが、これらの化合物

には限定されず、酸性水溶液中で不安定な胃酸分泌抑制剤のすべてに適用可能である。

本発明は、酸性領域で不安定な胃酸分泌抑制剤を含有する顆粒又は錠剤が、腸溶皮膜及び胃溶皮膜によってこの順序で被覆されることにより、無酸及び低酸状態の患者では薬物が溶出されず、高酸状態の患者でのみ薬物が溶出され効果を発現するように工夫されたものである。

本発明の被覆された胃酸分泌抑制剤含有組成物を得るには、まず、腸溶性被覆剤をそのまま或いはそれを溶解する溶媒、例えばエタノール、アセトン、ジクロルメタン、イソプロピルアルコール、水などに溶解して液状とし、必要に応じて可塑剤や着色剤等を混合して噴霧或いは混練合などの手段により、酸性で不安定な胃酸分泌抑制剤を含有する顆粒剤、錠剤等に被覆し、次に、胃溶性被覆剤をそのまま或いはそれを溶解する溶媒、例えばエタノール、アセトン、ジクロルメタンなどに溶解して液状とし、必要に応じて可塑剤や着色剤等を混合して噴霧或いは

混練合などの手段により、腸溶性被覆剤を施した顆粒剤、錠剤等に被覆すればよい。

更に、必要なら被覆していない顆粒剤、錠剤と腸溶皮膜の間、或いは腸溶皮膜と胃溶皮膜との間にヒドロキシプロピルメチルセルロース等の易溶性被覆剤を施し、性質の極端に異なる物質の接触を避けることもできる。

本発明の顆粒剤等は、もちろん他の物質と混合してカプセル剤や錠剤とすることもできる。

腸溶性被覆剤及び胃溶性被覆剤の使用割合は、被覆される胃酸分泌抑制剤の性質や、顆粒剤の粒度、錠剤の大きさ等によって変わってくるが、通常、それぞれ被覆される薬剤の1重量%以上、好ましくは5～40重量%が望ましい。一般に被覆される薬剤の粒径が小さくなるほど被覆剤の使用量は増加する。

〔実施例〕

以下に実施例をもって本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例1

2-〔〔4-（3-メトキシプロポキシ）-3-メチルピリジン-2-イル）メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾールナトリウム塩50g、マンニット530g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース100gを混合し、ヒドロキシプロピルセルロース10gのエタノール溶液を加えて造粒後、乾燥、整粒、打錠して直径5mmの錠剤を常法に従って得た（素錠）。この素錠700gにヒドロキシプロピルセルロース100g、ステアリン酸マグネシウム20gをエタノール2000mlに溶解、懸濁したものを用いて錠剤を被覆した（下かけ錠）。

下かけ錠700gにヒドロキシプロピルメチルセルロースフクレート300g、モノグリセライド（マイバセット9-40T）30g、タルク30g、酸化チタン15gをエタノール4000ml、水1000mlの混液中に溶解、懸濁したものを用いて錠剤を被覆した（腸溶錠）。

腸溶錠700gにヒドロキシプロピルセルロース

50g、ステアリン酸マグネシウム10gをエタノール1500mlに溶解、懸濁したものを用いて錠剤を被覆した(中がけ錠)。

中がけ錠700gにポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート(AEA)100gをエタノール1500mlに溶解したものを用いて錠剤を被覆した(最終被覆錠)。

錠剤の被覆にはすべてグラット社製MSG-5型機を使用した。これらの錠剤の重量は、素錠70.4mg、下がけ錠72.9mg、腸溶錠84.6mg、中がけ錠87.5mg、最終被覆錠93.2mgであった。

実施例2

実施例1に於いて作成した素錠700gにヒドロキシプロピルメチルセルロース100g、トリアセチン10gをエタノール1050ml、水260mlの混液に溶解したものを用いて錠剤を被覆した(下がけ錠)。

下がけ錠700gにメチルアクリレート・メタクリル酸共重合体(オイドラギット-L)150g、トリアセチン15g、タルク15g、酸化チタン7.5g

をエタノール3500mlに溶解、懸濁したものを用いて錠剤を被覆した(腸溶錠)。

腸溶錠700gにヒドロキシプロピルメチルセルロース100g、トリアセチン10gをエタノール1050ml、水260mlの混液に溶解したものを用いて錠剤を被覆した(中がけ錠)。

中がけ錠700gにAEA100gをエタノール1500mlに溶かしたものを用いて錠剤を被覆した(最終被覆錠)。

これらの錠剤の重量は、素錠70.4mg、下がけ錠72.1mg、腸溶錠83.3mg、中がけ錠85.9mg、最終被覆錠92.3mgであった。

(発明の効果)

実験例をもって本発明の効果を説明する。

実験例1

<試料>

実施例1において得られた最終被覆錠を検体試料とした。

<溶出試験>

検体試料2錠を日局1液900ml、日局2液900

mlそれぞれ単独の試験液で溶出試験を行うか、或いは日局1液900mlで30分試験後、直ちに日局2液900mlで溶出試験を行った(試験液の温度は37℃、パドル法100rpm)。試験液の吸光度変化を図1に示した。

図1から明らかな如く、日局1液(○印)或いは2液(●印)のみではいずれも薬物が溶出されないが、日局1液で30分試験後2液で試験を行うと(◎印)速やかに薬物が溶出された。即ち、日局1液中では、検体試料の胃溶皮膜と中がけ皮膜は溶解するが、その下に施した腸溶皮膜は溶解しないため薬物は溶出されず、2液中では検体試料の胃溶皮膜が溶解しないためやはり主薬は溶出されない。ところが、1液で試験後2液で溶出試験を行うと、1液中で胃溶皮膜と、中がけ皮膜が溶解し、次に2液中で腸溶皮膜と下がけ皮膜が溶解するため薬物が溶出されるのである。

この検体試料の溶出挙動を患者の消化管内における溶出として考えてみると、胃内が無酸或

いは低酸状態の場合には、検体試料の胃溶皮膜が溶解せずに十二指腸に送り込まれる。十二指腸内は高pHなので胃溶皮膜はやはり溶解せず、薬物は溶出されずに体外へ排出される。一方、胃内が高酸状態の場合には検体試料の胃溶皮膜と中がけ皮膜は、胃内で溶解し、十二指腸内に移行後腸溶皮膜と下がけ皮膜が溶解し、薬物が溶出されることになる。

以上の概念を確かめるために動物試験を行った。

<動物試験>

動物はビーグル犬を用いた。胃内の酸性度を調節する方法は中田らの方法(日本薬剤学会第2年回講演要旨集、p.65)を参考にした。即ち、胃内の低酸状態或いは無酸状態のモデルとして、一晚絶食した犬に、投与30分前から投与後2時間まで15分ごとに1%重曹溶液を強制的に飲ませた。また、高酸状態のモデルとして投与10分前にペントガストリンを皮下注射した。これらモデル犬各3頭に検体試料を強制投与し、血漿

中の薬物濃度を測定した。結果を図2に示した。

低酸或いは無酸状態の犬(●印)では血漿中に薬物が殆ど検出されないのに対し、高酸状態の犬(○印)では高濃度に検出され、本発明による被覆錠が生体内でも上述の概念通りに作用することが明らかとなった。

4. 図面の簡単な説明

図1は検体試料からの薬物の溶出を示すグラフであり、図2は胃内の酸度をコントロールしたビーグル犬に検体試料を投与後の血漿中薬物濃度を示すグラフである。

図 1

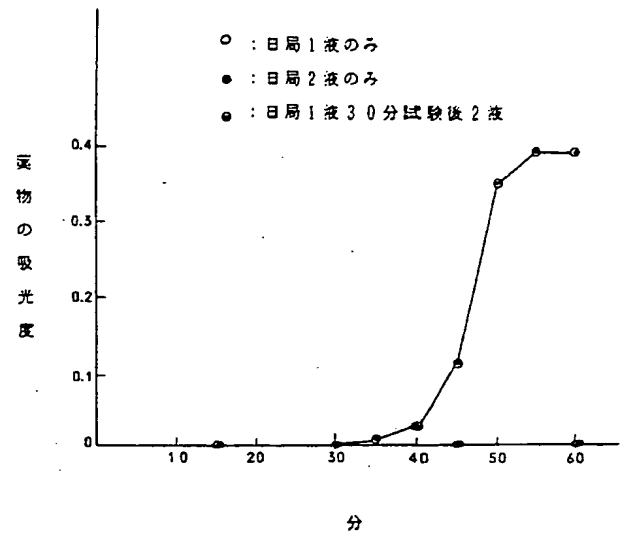


図 2

